

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАД. И.П.ПАВЛОВА

В.А.Воинов

РЕСПИРАТОРНЫЙ
ДИСТРЕСС СИНДРОМ

Санкт-Петербург

2013

ББК 53.53

В 65

УДК 616-085.23/.27+615.382

Рецензенты:

М.М.Илькович, д-р мед. наук, профессор, директор НИИ пульмонологии СПбГМУ имени акад. И.П.Павлова.

В.В.Ветров, д-р мед. наук, старший научный сотрудник Института Перинатологии и Педиатрии ФБГУ «ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова».

В.И.Страшнов, д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии СПбГМУ имени акад. И.П.Павлова.

Одобрено в качестве учебно-методического пособия Цикловой методической комиссией по терапии СПбГМУ имени акад. И.П.Павлова № 92 от 01.04.2013г.

Воинов В.А.

В 65 Респираторный дистресс синдром. – СПб - 2013. – 40 с.

ISBN 5-9900263-4-X

В книге рассматриваются механизмы развития респираторного дистресс синдрома при острых воспалительных заболеваниях органов грудной и брюшной полости, тяжёлых травмах и ожогах, септическом и анафилактическом шоке, эклампсии, и приводятся патогенетические обоснования эфферентной терапии. Показаны преимущества мембранного плазмафереза.

Книга предназначена для специалистов по эфферентной терапии, реаниматологов, пульмонологов и врачей других специальностей.

ISBN 5-99-00-263-4-X

ББК 53.53

© В.А.Воинов, 2013 г.

ВВЕДЕНИЕ

Острые поражения респираторной паренхимы лёгких являются нередким и тяжёлым осложнением целого ряда заболеваний. В первую очередь речь идёт о вирусно-бактериальной **пневмонии**, которая порой принимает злокачественное течение и сопровождается массивным, иногда тотальным, двусторонним поражением респираторной паренхимы с тяжёлой труднокорректируемой дыхательной недостаточностью, которая в течение нескольких дней, а иногда и часов, может привести к летальному исходу. На таком фоне могут развиваться деструктивные процессы и даже гангрена лёгких.

Следующую группу представляют острые поражения лёгких, объединённые термином «**шоковые лёгкие**», развивающиеся у больных с тяжёлой травмой, перенесших оперативные вмешательства, в том числе и с искусственным кровообращением на открытом сердце (**постперфузионный лёгочный синдром**), геморрагический, септический или анафилактический шок, массивные гемотрансфузии (**синдром «гомологичной крови»**), лептоспироз и даже малярия с общей летальностью 57% [Bhadade R.R. et al., 2011].

Кроме того, лёгкие поражаются при различных экзогенных интоксикациях и отравлениях. В акушерской практике поражения лёгких развиваются при эклампсии, эмболии околоплодными водами, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдром). Многие виды эндогенных интоксикаций, особенно такие, как развивающиеся при остром панкреатите, также сопровождаются поражением лёгких; [Воинов В.А., 2012; Elder A.S. et al., 2012].

Все эти виды острых поражений респираторной паренхимы лёгких обычно объединяются общим термином - **респираторный дистресс-синдром (РДС)**. В зарубежной литературе его обычно называли «**респираторный дистресс-синдром взрослых**», или **ARDS**, где первая буква соответствовала слову *adult* (*взрослых*), что удовлетворяло далеко не всех, поскольку аналогичное осложнение характерно не только для взрослых, но и детей. Поэтому в 1994 году Согласительная Комиссия (*Consensus*) учёных, занимающихся этой проблемой, из стран Европы и Америки пересмотрела эту терминологию и, оставив ту же аббревиатуру **ARDS**, внесла в неё новое и более близкое к реальности понятие - **острый респираторный дистресс-синдром**, и первая буква в аббревиатуре стала от слова *acute* (*острый*) [Bernard G.R. et al., 1994].

В нашей литературе чаще всего использовался термин просто «респираторный дистресс-синдром» – РДС, и далее мы также будем придерживаться его, поскольку этот синдром кроме как острым и быть не может.

Ввиду столь обширной группы заболеваний, сопровождающихся РДС, практически отсутствуют сводные статистические сведения о его частоте, хотя в 1980 году приводились такие данные по США – около 150.000 больных РДС в год. Интересно, что в материалах упомянутой Согласительной Комиссии приводятся точно такие же цифры по США за 1994 год. Учитывая трудности лечения этого осложнения, сопровождающегося высокой летальностью (от 10 до 90% в зависимости от тяжести поражения), эта проблема представляется чрезвычайно актуальной [Bhadade R.R. et al., 2011].

Поскольку в решениях той же Согласительной Комиссии, несмотря на признание существенной роли эндотоксемии в генезе этого осложнения, полностью отсутствовали упоминания о возможности проведения эфферентной терапии и детоксикации при РДС, мы вынуждены привести более подробные обоснования такого подхода к его лечению и профилактике.

ПАТОГЕНЕЗ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

Из приведенного выше перечня заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся РДС, можно сделать вывод о полиэтиологичности этого осложнения, тем не менее патогенетические механизмы являются общими для всех видов РДС. Они заключаются в развитии **токсического** интерстициального, а затем и альвеолярного **отёка лёгких** вследствие нарушения проницаемости клеточных мембран на почве **эндотоксемии**.

Чтобы убедиться в этом, во ВНИИ пульмонологии МЗ СССР были проведены исследования токсичности крови у больных с острой пневмонией с использованием теста «*времени выживания простейших*» [Костянец Е.Ю., 1992]. В качестве последних были использованы *тетрахимены*. Если в крови здоровых людей (а также и животных) это время выживания составляет около 20 минут, то, в зависимости от тяжести состояния больных с острой пневмонией, это время сокращалось до 10, 5 и даже 2 минут. Однако такое возрастание токсичности крови могло бы быть только одним из *последствий* острой пневмонии и не иметь самостоятельного значения в дальнейшем развитии поражений лёгких, которое могло происходить просто от прогрессирования основного патологического процесса в этом же органе.

В клинических условиях местный патологический процесс и сопровождающая его интоксикация неотделимы друг от друга, поэтому невозможно выделить те изменения в лёгких, которые являются непосредственным следствием местного патологического процесса, и те, которые развиваются вследствие воздействия циркулирующих в крови токсичных продуктов. В одном случае процесс должен бы идти в направлении «*эпителий альвеол - интерстиций - эндотелий сосудов*», в другом - в обратном направлении, то есть со стороны крови. Пролить свет на этот вопрос могли бы только исследования в эксперименте.

Первые же наши эксперименты на кроликах с интратрахеальным введением культуры патогенных (выделенных от реальных больных) пневмококков дали достаточно удивительные результаты – уже через 5-10 мин из крови и внутренних органов (печень, почки, селезёнка) стал высеваться данный возбудитель, а токсичность крови нарастала до такого же уровня, как и у больных с острой пневмонией [Костянец Е.Ю., 1992]. По всей вероятности, такая же бактериемия имеет место и у больных, и лишь раннее начало антибактериальной терапии не даёт возможности выявлять этот феномен чаще, чем у 30% из них.

При гистологическом исследовании лёгких этих животных выявлялась картина интерстициального и альвеолярного отёка на фоне воспаления - расширение межальвеолярных перегородок с инфильтрацией интерстиция лимфоидными клетками; в альвеолах находилась жидкость, богатая белком. Масса лёгких возрастала на 32%.

При воспроизведении аналогичного уровня эндотоксемии внутривенным введением живой или убитой культуры пневмококков также наблюдались проявления отёка лёгких, подобные вышеописанным, но несколько меньшего масштаба. Масса лёгких возрастала на 25%.

Интересно, что как при интратрахеальном, так и внутривенном введении возбудителя наблюдалась картина отёка и нарастания объёма внесосудистой жидкости также и в печени, почках, селезёнке [Воинов В.А., Вишнякова Л.А. и др., 1991].

В экспериментах на собаках проводилась торакотомия и прижизненная контактная биомикроскопия лёгких. Уже через 15 мин после внутривенного введения как живой, так и убитой культуры пневмококков, на поверхности лёгких отмечалось расширение межальвеолярных перегородок с накоплением пенистой жидкости в просвете альвеол. К 30-й минуте изменения в лёгких нарастали и достигали максимума к 180-й минуте.

Для другой серии опытов на собаках предварительно получали ультрафильтрат крови при гемодиализации её под давлением через диализную мембрану у больных с

тяжёлыми поражениями лёгких и сопутствующей почечной недостаточностью. Полученная жидкость была богата среднелекулярными продуктами. Образовавшийся после лиофилизации порошок вновь растворяли для внутривенного введения собакам с таким расчётом, чтобы концентрация средних молекул в крови собак соответствовала таковой у больных, от которых был получен ультрафильтрат.

После внутривенного введения такого раствора на поверхности лёгких собак при контактной биомикроскопии также можно было отметить быстрое развитие интерстициального и альвеолярного отёка лёгких. При электронной микроскопии выявлялась картина деструктивных процессов в альвеоло-капиллярной мембране, начинающееся со стороны **эндотелия** капилляров. Аналогичные результаты были получены и на модели изолированных перфузируемых лёгких собак [Леванович В.В. и др., 1989]. Подобная картина острых поражений лёгких на почве нарушенной проницаемости эндотелия сосудов обнаружена и при добавлении эндотоксинов (липополисахарид) грам-отрицательных бактерий и экзотоксина *Escherichia coli* [Schütte H. et al., 1997]. Причём, именно липополисахаридам грам-отрицательных энтеробактерий и выделяемым ими цитокинам (TNF-а) принадлежит ведущая роль в развитии септического шока, сопровождающегося рефрактерной гипотензией с нарушением тканевой перфузии и последующей полиорганной недостаточностью [Zhang H. et al., 1997].

Проведенные эксперименты показали, что в развитии поражений респираторной паренхимы лёгких, возникающих на фоне острой пневмонии, ведущее значение имеет не столько распространение первичного патологического процесса по воздухоносным путям, а **эндотоксемия** вследствие выхода в циркуляцию как живых микробов, так и продуктов воспаления, приводящих к **нарушению проницаемости клеточных мембран эндотелия** с выходом в интерстиций не только жидкости, но и белка. Об этом свидетельствовала значительная гипопротейнемия при развитии эндотоксемии - общий белок у экспериментальных животных снижался в течение часа с 67,0 до 51,9 г/л, главным образом за счёт альбуминов (альбумино-глобулиновый коэффициент снижался с 1,3 до 0,7). Эти наблюдения подтверждают, что наблюдаемая у больных гипопротейнемия, достигающая уровня белка 40 г/л, также является следствием ухода белков в интерстиций через более порозные мембраны эндотелия капилляров. Это коррелирует с нарастанием концентрации белка в лимфе, также приближающейся к уровню 40 г/л, вместо обычных 20 г/л.

Таким образом, у больных с острой пневмонией развивается двоякий тип поражения лёгких – **первичный**, зависящий от распространения возбудителей по дыхательным путям, и **вторичный**, возникающий вследствие проникновения микробов и продуктов воспаления из первичного очага в кровь с развитием токсемии. При этом опасность для лёгочной паренхимы грозит уже не со стороны эпителия дыхательных путей, а со стороны крови через **эндотелий сосудов** [Воинов В.А., 1992].

Характер токсемии также многокомпонентный. Помимо собственно бактериальных токсинов (для пневмококка это гиалуронидаза, нейраминидаза), живых и погибших микробных тел, в кровь поступают продукты тканевого распада, медиаторы воспаления, целый комплекс биологически активных веществ (БАВ) - продукты калликреин-кининового каскада, гистамин, серотонин, продукты перекисного окисления липидов, протеолиза и нарушенного метаболизма тканей (среднелекулярные олигопептиды), распада лейкоцитов (лизосомальные ферменты).

При электронно-микроскопическом исследовании в микрососудах лёгких удавалось обнаружить подтверждения описанного ранее синдрома краевого стояния лейкоцитов, когда наблюдали лейкоцит в стадии распада, адгезированный к эндотелию, с лизосомальными тельцами, фиксированными к эндотелию вне лейкоцита и со значительной перифокальной зоной деструкции сосудистой стенки.

Все виды этих токсичных субстанций нарушают проницаемость клеточных мембран, причём не только лёгких, но и практически всех остальных внутренних органов и

тканевых структур с нарушением их функционального состояния и развитием **синдрома полиорганной недостаточности**. И хотя чаще всего это состояние характеризуется как РДС по наиболее манифестирующим признакам дыхательной недостаточности и рентгенологически выявляемых изменений, а нарушения остальных органов внешне не столь бросаются в глаза, тем не менее трудно представить себе изолированный РДС при нормальной работе остальных органов. При септическом шоке с острой эндотоксемией могут развиваться расстройства гемодинамики, выражающиеся в падении артериального давления, снижении общего периферического сосудистого сопротивления, уменьшении мозгового кровотока и интенсивности потребления кислорода тканями головного мозга [Pollard V. et al., 1997].

Более того, появляется ряд **порочных кругов**, когда токсический отёк **лёгких** и гипоксемия стимулируют гипоксические нарушения проницаемости мембран; поражение **почек** способствует дополнительной задержке жидкости в организме (стимулируется отёк) и шлаков (нарастает токсемия); поражение **печени** с подавлением её детоксикационной функции также углубляет токсемию; токсическая **миокардиопатия** усугубляет органические нарушения микроциркуляции; токсическая **энцефалопатия** ведёт и к мозговым расстройствам, а освобождающиеся нейропептиды стимулируют **нейрогенный** отёк лёгких. Именно такая «суммация» поражений при полиорганной недостаточности и определяет крайне высокую летальность – до 80% [Gotloib L., 1996]. Этот синдром полиорганной недостаточности отражает биологическую катастрофу, вид биологического суицида, возникающую при широком круге клинических ситуаций.

Поражения эндотелия лёгочных капилляров, помимо развития интерстициального отёка, приводят также к нарушениям микроциркуляции и микротромбозам, что ведёт к появлению очагов ишемического поражения лёгочной паренхимы и последующим **деструкциям**. Альвеолярный отёк прекращает доступ кислорода к интерстицию, что при наличии местной ишемии и анаэробной микрофлоры ведёт к **гангрене** лёгкого.

Интерстициальный и альвеолярный токсический отёк лёгких блокирует газообмен на уровне альвеол вследствие расширения аэрогематического барьера (альвеоло-капиллярной мембраны). Это приводит к тяжёлой и труднокорректируемой **паренхиматозной дыхательной недостаточности**, являющейся ведущим фактором **танатогенеза**.

Примерно таков же механизм развития РДС при септическом и ожоговом шоке, других видах эндотоксемии [Ерехин И.А., Шашков Б.В., 1995]. При травматическом шоке существенный вклад на общем фоне эндотоксемии вносит **жировая эмболия**. Однако при этом имеется в виду не столько факт попадания в циркуляцию свободного жира из зон тканевой деструкции (что, конечно, имеет место), сколько нарушение суспензионного состояния липидов и формирование жировых глобул уже в сосудистом русле. Это активизирует **липазу** и в результате **липолиза** резко возрастает концентрация свободных **жирных кислот** и **лизофосфатидов**, обладающих выраженной мембранотропной активностью.

При тяжёлых травмах и, главным образом, при **синдроме раздавливания**, продолжительной ишемизации тканей и развитии аутолиза формируются чрезвычайно токсичные продукты тканевого распада, миоглобин и свободный гемоглобин (вследствие гемолиза), которые в наибольшей степени оказывают повреждающее воздействие на пути своего выведения – на паренхиму и функцию почек, что часто вызывает потребность в гемодиализе.

Токсичные продукты, циркулирующие в крови, оказывают повреждающее воздействие не только на эндотелий стенки сосудов, но и на ингредиенты самой крови, главным образом, на её клетки. Нарушения проницаемости, механических и электростатических свойств мембран эритроцитов способствуют их агрегированию (**сладжу**) и ещё большим расстройствам реологии крови и микроциркуляции. Возбуждение мембран лейкоцитов способствует возрастанию их адгезивных свойств и задержке в

микрососудах (**синдром краевого стояния лейкоцитов**). Активация тромбоцитов также способствует повышению их адгезивности, возникновению микроагрегатов, которые становятся как бы **ядрами** для последующего формирования каскада реакций ДВС-синдрома, стимулирующего и микротромбозы и кровотечения.

Таким образом, РДС является **вторичным токсическим поражением респираторной паренхимы**, возникающим при заболеваниях не только лёгких, но и при целом ряде других патологических состояний, имеющих общие патогенетические механизмы. Главным из них является **токсическое нарушение проницаемости клеточных мембран**.

Специальные исследования показали нарушения активности **сурфактанта** при развитии острых поражениях лёгких, таких как шоковые лёгкие, респираторный дистресс-синдром, пневмонии, что играет существенную роль в развитии и тяжести течения заболевания [Zasadzinski J.A. et al., 2010]. Сурфактант, уменьшая поверхностное натяжение в альвеолах и обеспечивая тем самым их стабильность на выдохе, снижает и гидростатическое давление в легочных капиллярах, предотвращая транссудацию жидкости из них [Perez-Gil J., Weaver T.E., 2010]. Таким образом, отсутствие сурфактанта приводит как к ателектазу, так и к отёку лёгких. Главным действующим началом сурфактанта является фосфолипид дипальмитил-фосфатидил холин, но существуют и белковые его компоненты, т.е. сурфактант представляет собой липопроteid, синтез которого происходит в альвеолоцитах II типа.

Существует несколько попыток объяснить снижение активности сурфактанта. В частности, считается, что жидкость и белок, поступающие в альвеолу при отёке, дезорганизуют слой сурфактанта, смывают его. Возможна и прямая ингибция сурфактанта под воздействием каких-то токсичных субстанций, среди которых выделяются свободные жирные кислоты. Гистохимические исследования показали, что уже через 15 минут после внутривенного введения олеиновой кислоты наступают изменения поверхностно-активной плёнки альвеол, её фрагментация. И есть прямые свидетельства, что при септических осложнениях нарастает уровень свободных жирных кислот, прямо коррелирующий с летальностью. Подавлять активность сурфактанта с развитием РДС может и нарастание уровня эндотоксина в крови [Davidson K.G. et al., 2002; Nogueira A.C., et al., 2008].

С целью выяснения причин нарушений активности сурфактанта и возможностей их коррекции у больных с РДС был проведен комплекс экспериментальных работ. Изучение активности сурфактанта проводилось по методике J.A.Clements [1957] (А.Ф.Овчинин). Для этого 3 г лёгочной ткани измельчали ножницами и сурфактант экстрагировали в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида. После 30 минут экспозиции с постоянным взбалтыванием экстракт помещали в специальную кювету с укрепленным подвижным барьером. При этом площадь кюветы плавно или ступенчато могла уменьшаться с 100 до 20%, что давало возможность записать петлю гистерезиса поверхностного натяжения, которое измерялось по силе втягивания кварцевой пластинки на весах Вильгельми-Лонгмюра. Наибольшую информативность имело поверхностное натяжение при сокращении площади кюветы до 20% (соответствующую выдоху лёгких), что отражало максимально возможную активность сурфактанта в данном экстракте или «минимальное поверхностное натяжение». Далее, при описании результатов исследований под термином «поверхностное натяжение» имеется в виду именно «минимальное поверхностное натяжение», выраженное в дин/см (mN/m).

Активность сурфактанта определялась по измерению поверхностного натяжения экстрактов лёгких, полученных у 12 больных, погибших при явлениях РДС на почве острых пневмоний и инфекционных деструкций лёгких. За норму активности сурфактанта брали поверхностное натяжение в аналогичных кусочках ткани лёгких 20 здоровых собак, которым под интратрахеальным наркозом производилась торакотомия и последующие

эксперименты, не связанные с текущими задачами, с дальнейшим выведением из опыта.

Для выяснения причин нарушения активности сурфактанта, чтобы было исключено влияние целостного организма, были поставлены специальные опыты *in vitro*, когда к экстрактам лёгких собак добавлялось по 10 мл крови здоровых собак (5), здоровых людей (5) и 10 пациентов, страдавших ОПЛ (РДС, пневмония, абсцесс или гангрена лёгких).

Поверхностное натяжение экстрактов лёгких здоровых собак составляло в среднем $5,2 \pm 0,7$ дин/см, в то время как у больных это составляло $20,29 \pm 1,6$ дин/см. Однако при более детальном рассмотрении обнаруживалось, что поверхностное натяжение в экстрактах из самых изменённых участков лёгких с их «опеченением» (чаще всего из задне-нижних их отделов) достигало $27,37 \pm 3,2$ дин/см. В то же время в участках ткани с явлениями отёка, но сохранением воздушности (в верхне-передних отделах лёгких) поверхностное натяжение составляло лишь $14,41 \pm 1,29$ дин/см.

В опытах *in vitro* первоначально было установлено отсутствие какого-либо ингибирующего действия на активность сурфактанта крови здоровых животных и людей (доноров крови). В то же время, добавление крови больных людей существенно подавляло активность сурфактанта (табл. 1).

Таблица 1.

Активность сурфактанта после добавления к экстракту здорового лёгкого крови здоровых животных, здоровых доноров и больных

Объект исследования	Исходный уровень	После добавления крови
Здоровые собаки	$5,2 \pm 0,7$	$5,7 \pm 1,1$
Здоровые люди	$5,2 \pm 0,7$	$5,4 \pm 0,9$
Больные с острыми поражениями лёгких	$5,2 \pm 0,7$	$25,08 \pm 3,76^*$

Примечание: значком * отмечена достоверность отличий от исходного уровня ($P < 0,05$).

Выявленное различие активности сурфактанта в разных участках лёгких могло зависеть от дополнительной его ингибиции в местах, где происходил максимальный выход в альвеолы токсичных компонентов из плазмы крови при токсическом отёке лёгких.

Возможность прямой ингибиции сурфактанта какими-то веществами, циркулирующими в крови, на первый взгляд может показаться маловероятной, поскольку сурфактант, выстилающий альвеолу изнутри, защищён от воздействия этих веществ альвеоло-капиллярной мембраной. Однако при развитии ОПЛ проницаемость этой мембраны нарушается, что и позволяет проникать в альвеолу вместе с отёчной жидкостью и таким токсичным субстанциям. В этом случае и возможен прямой их контакт с сурфактантом.

Поскольку в этих опытах *in vitro* использовались экстракты предварительно измельчённой лёгочной ткани, то подавление активности сурфактанта в этих случаях зависело не от какой-то «дезорганизации» поверхностно-активного слоя альвеол или механического смывания сурфактанта отёчной жидкостью, а от прямой ингибиции активности сурфактанта токсичными субстанциями крови.

Таким образом, проведенные исследования убедили нас в том, что в патогенезе острых поражений лёгких расстройства сурфактантной системы играют вторичную роль, являясь не столько причиной, сколько следствием этих поражений.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

Одними из самых характерных и ранних проявлений РДС являются одышка, цианоз, тахикардия. Аускультативно на ранних этапах отмечается жёсткое дыхание, а затем бронхиальное, вследствие увеличенной звукопроводимости легочной стромы при интерстициальном отёке. На поздних этапах дыхание может быть ослабленным и даже не проводиться совсем (*«немое» или «молчащее лёгкое»*), особенно в задненижних отделах. Хрипы не обильные, чаще сухие, хотя можно услышать и крепитацию. Мокрота скудная или может отсутствовать, в отличие от гемодинамического (*«сердечного»*) отёка лёгких, для которого характерно обильное количество пенистой мокроты.

При анализе газов крови самым первым признаком является гипокапния, затем появляется и нарастает гипоксемия и лишь в терминальной фазе нарастает гиперкапния. Характерным является метаболический алкалоз.

Рентгенологическая картина отражает основные этапы развития РДС. На начальном этапе характерны признаки интерстициального отёка лёгких: общее усиление лёгочного рисунка над всеми отделами за счёт периваскулярного и перибронхиального скопления жидкости. В отличие от остальных органов, для лёгких и в норме характерны два пути лимфооттока – и к центру и к периферии (в сторону плевральной полости). Поэтому возрастание лимфооттока к центру приводит к увеличению тени и потере структурности корней лёгких. Направление части лимфы к периферии лёгких способствует появлению умеренного избыточного количества жидкости в плевральной полости, подчёркнутости междолевых границ.

При прогрессировании РДС и развитии альвеолярной фазы отёка появляются вначале мелкие (симптом *«снежной бури»*), а затем более крупные очаговые и сливные затенения, преимущественно в задненижних отделах лёгких.

Приближение к терминальной фазе характеризуется интенсивным гомогенным затенением лёгочной ткани в нижних и средних отделах, сливающимся с тенями сердца и диафрагмы (печени). Воздушность сохраняют лишь верхушки лёгких.

Рентгенологически выявляемые признаки РДС могут быть совершенно симметричными или с преобладанием на какой-либо стороне, особенно в случаях предшествовавших пневмонических очагов, вокруг которых более выражены перифокальные изменения лёгочной ткани.

Как уже отмечалось выше, РДС сопровождается выраженной гипопроотеинемией, которая приводит к снижению онкотического давления и гиповолемии со сгущением крови, что усугубляет нарушения микроциркуляции и лабилизирует центральную гемодинамику. Нарушения последней и прямое воздействие токсичных субстанций на почки сопровождаются снижением диуреза и положительным водным балансом в целом, нарушения функции печени отражают умеренное нарастание концентрации билирубина и трансаминаз.

Возможен умеренный лейкоцитоз, но часто общее число лейкоцитов не повышено, с лёгким сдвигом влево и относительным снижением числа лимфоцитов. Падает и фагоцитарная активность лейкоцитов. Отмечается токсическая зернистость нейтрофилов.

Одним из немногих методов объективизации и количественной оценки уровня интоксикации является определение концентрации среднемолекулярных олигопептидов крови (уровень *средних молекул*). Наиболее простым и доступным, фактически экспресс-методом, является метод, предложенный Н.И.Габриэлян, дающий интегральную характеристику этого показателя. В норме уровень средних молекул удерживается в пределах 220 - 250 ЕД. При умеренной интоксикации этот показатель возрастает до 350 - 400 ЕД., при тяжёлой - до 500 - 600 ЕД. с максимальным увеличением до 900 - 1200 ЕД., что отражает уже практически инкурабельное состояние. Более полно выявляет характер эндотоксикоза метод определения средних молекул, предложенный М.Я. Малаховой (1995). В последние годы для диагностики тяжести состояния при септических

осложнениях нашло применение определение уровня прокальцитонина (в норме – 0,1-0,5 нг/мл, 0,5-2,0 нг/мл – умеренно повышенный, 3,0-30,0 нг/мл – высокий, 100,0-1000,0 нг/мл – очень высокий) [Шестенко О.П. и др., 2005].

Одними из более точных критериев диагностики РДС являются различные методики определения объёма внесосудистой жидкости лёгких (ВСЖЛ). Прижизненно, в том числе и в динамике, могут быть использованы различные красочные, радионуклидные методы и терморазведение. Заслуживающими внимания являются результаты таких исследований, говорящие, что даже после не тяжёлых оперативных вмешательств вне грудной полости наблюдаются признаки увеличения объёма ВСЖЛ. При этом отмечают, что даже двукратное нарастание объёма ВСЖЛ ещё может не сопровождаться изменениями, определяемыми клинически, рентгенологически, или лабораторно (газы крови). Когда же мы наблюдаем первые признаки РДС, значит налицо уже достаточно далеко зашедший патологический процесс.

Учитывая приведенные данные можно усомниться в истинной частоте этого осложнения. Можно полагать, что **феномен РДС является практически постоянным спутником многих патологических состояний и заболеваний**. Речь должна вестись не столько о частоте РДС, сколько о **частоте той или иной степени тяжести РДС**. Пусть это крайняя точка зрения, но она всё же ближе к сути проблемы, чем фактически полное её отрицание при целом ряде заболеваний, поскольку, признав факт наличия РДС, мы, тем самым, вовремя можем поставить вопрос и о патогенетической терапии.

ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

К сожалению, в настоящее время диагноз РДС выставляется далеко не всегда. При возникновении этого осложнения на фоне вирусно-бактериальной пневмонии фиксируется лишь динамика распространения процесса в лёгких, без должной патогенетической оценки наблюдаемых изменений в респираторной паренхиме. При возникновении РДС на фоне тяжёлых травм и оперативных вмешательств, панкреатита, септического и ожогового шока, часто ставятся такие маловероятные диагнозы как **«гиповентиляция», «гипостатическая пневмония»**.

Традиционные подходы к лечению во многом определяются приведенными выше диагнозами и неадекватной, вследствие того, оценкой причин, вызвавших это осложнение. Там, где причиной видится лишь воспалительный компонент патогенеза, усилия направляются на обеспечение антибактериальной терапии, поиски новых, более мощных антибиотиков **«сверхширокого»** действия. Считается, что прогрессирование процесса связано всего лишь с низкой чувствительностью возбудителей к антибиотикам.

Естественно, было бы неразумно отвергать использование антибиотиков в тех случаях, когда микробная флора является основным этиологическим фактором. Даже при развитии РДС на фоне травм и тяжёлых операций микробное воспаление легко может наслоиться на те изменения в лёгких, которые возникли вследствие нарушения проницаемости клеточных мембран и токсического отёка лёгких. Поэтому антибиотики должны оставаться в комплексе лечебно-профилактических мероприятий.

Точно также необходимо использование средств для повышения сопротивляемости организма (витамины, иммуностимулирующие препараты), кардиотоников, стабилизаторов мембран, антиоксидантов, дезагрегантов.

Однако любые, даже самые эффективные антибиотики, убивая микробы, не способны ликвидировать их токсины, да и сами микробные тела требуют специальной системы элиминации, а в условиях сниженной фагоцитарной активности они задерживаются в организме и продолжают своё вредное воздействие. Сам факт активизации микробной инфекции говорит уже об ослаблении системы защиты организма, её неспособности самостоятельно справиться с патологическим состоянием. Одной из существенных причин такого подавления системы иммунной защиты является факт первоначально

перенесенной гриппозной или иной респираторной вирусной инфекции, угнетение иммунитета у больных, ослабленных предыдущими хроническими заболеваниями, интоксикациями. Среди последних существенное значение имеют не только традиционно учитываемые в таких случаях алкоголизм и наркомания, но и последствия воздействия целого ряда факторов экологических, производственных, пищевых и т.п.

Много сомнений вызывают случаи использования препаратов и трансфузионных средств, улучшающих реологию крови. Обоснования такой терапии выглядят вполне убедительно, поскольку упомянутая выше гипопротениемия приводит к снижению онкотического давления крови, что не позволяет удерживать в сосудистом русле необходимый объём жидкости, естественным следствием чего является гиповолемия, лишь частично компенсируемая увеличением сердечного выброса при тахикардии. И вполне логичным представляется использование трансфузионной терапии, направленной на восстановление онкотического давления и ОЦК коллоидными плазмозаменителями и даже альбумином [Shoemaker W.C., Wo C.C., 1998; Яковлев В.Н. и др., 2011].

Всё бы обошлось благополучно в норме, когда эти растворы задерживаются эндотелием и длительно сохраняются в циркуляции, однако в условиях повышенной пористости сосудистой стенки они «проваливаются» в интерстициальное пространство, повышая уже там онкотическое давление, что ещё более стимулирует переход жидкости из сосудистого русла в ткани [Назаров И.П., Винник Ю.С., 2002]. И не раз приходилось видеть, как проводимая с самыми благими намерениями и как бы вполне оправданно такая трансфузионная тактика всего лишь за сутки приводила к почти тотальному опеченению лёгких, тяжёлой дыхательной недостаточности.

Даже в отсутствии выраженной эндотоксемии у больных, перенесших крупные оперативные вмешательства, при избыточном положительном водном балансе свыше 67 мл/кг массы тела в течение суток может развиваться тяжёлый отёк лёгких со смертельным исходом [Arieff A.I., 1999]. Экстраполируя данные своей клиники на масштабы всей страны (США), автор считает, что может возникать от 8.000 до 74.000 смертельных исходов в год от послеоперационного отёка лёгких.

Никаких сомнений и возражений не вызывает оксигенотерапия, т. е. добавление к вдыхаемому воздуху тем или иным способом кислорода, поскольку расширение альвеоло-капиллярной мембраны при отёке резко замедляет диффузию через неё кислорода, хотя углекислый газ, как более растворимый, ещё сохраняет способности к адекватной элиминации. Однако надежды на возможность восстановления газообменной функции лёгких с помощью искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) представляются достаточно иллюзорными, поскольку ИВЛ действительно в состоянии корригировать вентиляционную дыхательную недостаточность, но нарушения диффузии на уровне альвеол делают безуспешным использование её при паренхиматозной дыхательной недостаточности. Хотя до сих пор реаниматологи и Европы и Америки надеются подобрать какие-то особые параметры ИВЛ, в частности повышением давления в дыхательных путях в конце выдоха.

Следует согласиться, что поддержание такого давления на уровне 5 - 10 см вод. ст. на какой-то момент способно улучшить газообмен за счёт перерастудования ещё не полностью заполненных выпотом альвеол [Badet M. et al., 2009]. Однако специальные физиологические исследования показали, что объём ВСЖЛ при этом не только не уменьшается, но даже возрастает из-за большей порозности перерастянутой альвеолокапиллярной мембраны, увеличенной площади фильтрации и затруднения лимфоотока из лёгочной паренхимы при возрастании внутригрудного давления [Caldini P. et al., 1975; Demling R.H. et al., 1975]. Известно, что длительная ИВЛ даже при вентиляционных расстройствах сама по себе стимулирует задержку жидкости в лёгких, угнетает диурез, способствует баротравме лёгких [Колесниченко А.П., Грицан А.И., 2000].

Кроме того, почти закономерным осложнением длительной ИВЛ является пневмония, которая развивается не только вследствие микробной инсеминации дыхательных путей, но и при развитии синдрома системной воспалительной реакции

(септического шока) с выделением таких цитокинов, как интерлейкины 6 и 8 (IL-6, IL-8), а также фактор некроза опухоли α (TNF- α). При этом отмечено, что повышение их уровня наступает ещё за 3-4 дня до развития пневмонии [Bouten M.J. et al., 1997; Ranieri V.M. et al., 1999]. Присоединение пневмонии на фоне РДС трудно диагностировать, поскольку такие её признаки, как лейкоцитоз, высокая температура и изменения, определяемые рентгенологически (инфильтрации лёгких), уже имеются при РДС и без инфекции. С другой стороны эндобронхиальные и патоморфологические исследования показывают наличие инфекции дыхательных путей на 2-6 день, а признаки пневмонии – на 5 - 12 дни развития РДС [Delclaux C et al., 1997]. Кроме того, ИВЛ приводит к повреждению тканевых структур и других органов, в частности – к апоптозу клеток эпителия почек и тонкого кишечника, что ещё более усиливает проявления полиорганной недостаточности [Iwai Y. et al., 2003].

В связи с разработкой методов получения синтетических или полусинтетических сурфактантов усилился интерес к возможности их использования в терапии РДС [Яковлев В.Н. и др., 2011]. Однако A.Anzueto и соавт. (1996) при анализе результатов крупного рандомизированного исследования эффективности сурфактантной терапии у 700 больных не выявили какого либо влияния на частоту выживания, длительность ИВЛ и нахождения в отделении интенсивной терапии, или состояние физиологических функций лёгких. Во многих более поздних исследованиях также отмечается лишь кратковременный эффект введения экзогенного сурфактанта [Spragg R.G. et al., 2004; Davidson W.J. et al, 2006; Bream-Rouwenhorst H.R. et al., 2008; Kesecioglu J., Haitsma J.J., 2006; Briel M. et al., 2010; Matthay M.A., Zemans R.L., 2011]. В частности, А.В.Власенко и соавт. (2006) отмечали, что использование сурфактанта позволяло сократить длительность ИВЛ и сроки пребывания в отделении реанимации, однако достоверного снижения уровня летальности не произошло (причинами летальных исходов были сепсис и полиорганная недостаточность). Использование сурфактанта у новорождённых обеспечивало более быстрое снижение FiO_2 до 40% и сокращение продолжительности ИВЛ, однако увеличения выживаемости к 7 и 28 дням также не было достигнуто [Шаламов В.Ю. и др., 1999].

Это и понятно, поскольку описанные выше исследования показали, что сурфактант разрушается вследствие проникновения в альвеолу циркулирующих в крови токсичных продуктов. Поэтому, сколько бы сурфактанта ни добавлять в лёгкие, но если не удалить токсичные вещества из крови, вновь введённый сурфактант будет с таким же успехом разрушаться, как и собственный.

Эти факты заставили зарубежных учёных ещё в семидесятые годы XX века обратиться к использованию экстракорпорального газообмена с помощью мембранных оксигенаторов, которые к тому времени стали производиться с целью улучшения результатов операций на открытом сердце. В экспериментах на животных оказалось возможным и безопасным поддерживать газообмен продолжительностью до трёх недель с помощью мембранных оксигенаторов. Это дало основание использовать их для вспомогательной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) при острой паренхиматозной дыхательной недостаточности.

Первые результаты лечения РДС с помощью ЭКМО в зарубежных клиниках были достаточно обнадеживающими. Действительно, сразу после подключения мембранных оксигенаторов восстанавливался газообмен, стабилизировалось состояние больных. Однако обратной динамики патологических изменений в лёгких в заметных масштабах не отмечалось. После окончания процедуры вновь прогрессировали воспалительные и деструктивные процессы. Благополучного исхода удавалось достигнуть лишь в 20 - 30%, чаще у детей. В последние годы эффективность ЭКМО возросла до 47-60% [Bartlett R.H. et al., 1996; Kolla S. et al., 1997; Fortenberry J.D., Paden M.L., 2006; Maclaren G., Butt W., 2007; Zabrocki L.A. et al., 2011].

G.J. Peek и соавт. (1997) подвели семилетний итог применения ЭКМО у 50

больных с РДС с общей выживаемостью 66%. С помощью чрескожной катетеризации удавалось достичь скоростей вено-венозной перфузии до 120 мл/(кг мин) и обеспечивать экстракорпоральный газообмен в течение в среднем 207 часов. В этот период больному требовалось перелить до 19 доз донорской крови, значительные объёмы донорской плазмы, концентраты тромбоцитов, обеспечивать парентеральное питание, круглосуточное наблюдение и обслуживание высококвалифицированными специалистами, что требовало немалых финансовых затрат, намного превышающих \$100.000. Применение ЭКМО для лечения дыхательных расстройств новорождённых также требовало не менее 50.000 долларов [Roberts T.E., 1998]. Учитывая такие сложности и трудоёмкость самих операций ЭКМО, они не получили широкого распространения. Однако экстракорпоральная мембранная оксигенация заняла определённое место среди методов лечения РДС, рекомендуемых упомянутой Согласительной Комиссией.

В некоторых случаях используется методика экстракорпорального выведения CO_2 также с помощью мембранных оксигенаторов, но собственные лёгкие поддерживаются в состоянии функционального покоя при обеспечении постоянного и практически не осциллирующего потока кислорода, поддерживающего адекватный уровень оксигенации [Morris A. et al., 1994; Falke K.J., 1997].

В последние годы описаны и попытки использования полной или частичной жидкостной вентиляции лёгких с помощью перфторуглеродов на фоне поддержания обычного режима газовой вентиляции или ЭКМО, которые показали достаточно обнадеживающие результаты в лечении РДС как взрослых, так и новорождённых [Cox P.N. et al., 1997; Kolla S. et al., 1997; Yoxall C.W. et al., 1997; Davies M.W., Fraser J.F., 2004]. Использование высокочастотной респираторной поддержки на фоне частичной жидкостной вентиляции лёгких не показало преимуществ перед обычной объёмной ИВЛ [Smith K.M. et al., 1997].

Тем не менее, и до сих пор чаще всего используются обычные методы интенсивной терапии с различными вариантами искусственной вентиляции лёгких [Авдеев С.Н., 2005]. S. Vasilyev и соавт. (1995) обобщили опыт работы 25 центров США и Европы, где находились 1426 больных с РДС. Всем проводилась ИВЛ. Если к началу ИВЛ при FiO_2 0,5 и более не гипоксемия, ни гиперкапния не было, то выживаемость составляла 63,6%, если на таком фоне была значительная гипоксемия и гиперкапния, то выживали 33,3% больных. Если наблюдалась только острая дыхательная недостаточность, то выживали 40% больных; при полиорганной недостаточности выживших было не более 10%.

Можно найти сведения и о финансовых затратах на консервативное лечение РДС [Angus D.C. et al., 1996]. Средняя стоимость составила \$79,355 (для выживших – \$83,437, для умерших – \$71,073), что не намного меньше, чем при использовании ЭКМО. При том, что в США ежегодно РДС развивается у 126000 - 159000 больных (смертность – 30-60%), суммарная стоимость лечения составляет от 9,6 до 12,7 миллиардов долларов. При этом, терапия, которая сократила бы стоимость лечения хотя бы на 1%, привела бы к общей экономии до 100 млн долларов в год.

Представленный анализ показывает всю сложность проблемы лечения РДС, но одновременно и практически полное отсутствие патогенетического подхода к его терапии, заключающееся в игнорировании факта эндотоксической природы поражения лёгких и других органов и как результат - не использование методов детоксикации, кроме ряда случаев применения гемофильтрации на фоне ЭКМО.

В 70-е годы мембранные оксигенаторы зарубежного производства были нам недоступны, а отечественных не было. Поэтому во ВНИИ пульмонологии МЗ СССР (Г.А.Русанов, Е.Н.Данилов, В.А.Воинов) в содружестве с объединением «Север» (Л.Л.Плоткин, Б.М.Зеликсон, Б.Я.Басин) с 1974 года стали вестись работы по разработке методов экстракорпоральной мембранной оксигенации и в 1979 году был создан первый отечественный мембранный оксигенатор «Север». После целой серии экспериментов на животных он был допущен в клиническую практику и первоначально был использован с

аппаратами искусственного кровообращения при операциях на открытом сердце [Воинов В.А., 1985].

Тем не менее, наши собственные первоначальные попытки применения экстракорпоральной мембранной оксигенации при РДС не дали ожидаемых результатов из-за невозможности приостановить прогрессирование патологических процессов в лёгких и полиорганной недостаточности, несмотря на коррекцию нарушенного газообмена в течение операции.

Эти неудачи, с одной стороны, и результаты экспериментальных исследований, показавших токсическую природу поражений лёгких и других органов, с другой, убедили нас в необходимости использования методов детоксикации. В этих условиях только методы прямой детоксикации крови способны приостановить прогрессирование процесса, разорвать многие сформировавшиеся порочные круги.

МЕТОДЫ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ

В 1980-1990 гг наиболее доступным и безопасным методом детоксикации при РДС являлась гемосорбция с использованием активированных углей марок СКН, СУГС, ФАС, ВНИИТУ и т.п. При пропускании через колонку до 3-4 ОЦК происходило достаточно полное выведение многих патологических продуктов и даже задержка и фиксация живых бактерий, что, к примеру, при инфекции, вызванной синегнойной палочкой, гемосорбция была единственным по-настоящему эффективным методом лечения ввиду неадекватности антибактериальной терапии. Снижался уровень средних молекул, токсичность крови в целом (по времени выживания простейших), улучшалось общее состояние, обратному развитию подвергались изменения в лёгких, видимые при рентгенологическом исследовании [Воинов В.А. и др., 1985, 1989, 1992].

Гемосорбция оказалась эффективной и при деструктивных процессах, и даже при гангрене лёгких. Естественно, подвергшиеся гнилостному распаду участки лёгких не могли восстановить свою структуру, но уменьшались перифокальные изменения, интоксикация, что позволяло быстрее подготовить больных к неизбежному оперативному вмешательству, которое легче переносилось. Удивительным было исчезновение совершенно непереносимого запаха изо рта при дыхании, несмотря на оставшиеся участки гангрены. Это говорило о том, что этот запах формируется не только в дыхательных путях, но, главным образом, проникновением патологических продуктов из крови через азрогематический барьер. То есть, таков был запах самой крови, отражающий скопление в ней огромного количества патологических продуктов распада.

Тем не менее, при далеко зашедших стадиях РДС на фоне выраженной паренхиматозной дыхательной недостаточности, требовавшей ИВЛ, гемосорбция была уже не в состоянии переломить ход патологического процесса. Уровень средних молекул, вместо ожидаемого снижения, возрастал выше исходного, очевидно из-за вымывания их из депо и повреждённых тканей при гепаринизации и улучшении микроциркуляции и реологии крови. Клиническая картина также показывала нарастание тяжести полиорганной недостаточности.

В этих условиях только экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) со скоростью 25-30% от минутного объёма кровотока и продолжительностью до двух суток давала возможность выиграть время, т. е. поддержать газообмен на минимально адекватном уровне и за это время обеспечить более активную детоксикацию. Только такое сочетание массивной детоксикации (до трёх сеансов гемосорбции в течение суток) на фоне ЭКМО давало возможность обеспечить обратное развитие органических поражений при крайне тяжёлых стадиях РДС. Из десяти таких полностью безнадежных больных удалось спасти семь [Воинов В.А. и др., 1985, 1995].

Надо отметить, что по данным G.J. Peek и соавт. (1997), для лечения РДС с помощью ЭКМО требовалось в среднем 207 часов и огромное количество донорской

крови, плазмы, тромбовзвеси и других препаратов, что и объясняло чрезвычайно высокую стоимость таких курсов (свыше 100 000 долларов). В наших же случаях потребовалось для купирования РДС такой же крайне тяжёлой степени всего лишь 20 - 40 часов. И разница в тактике лечения заключалась лишь в одном - мы проводили на фоне ЭКМО интенсивную детоксикацию с помощью гемосорбции, что по-прежнему за рубежом игнорируется.

Проведен анализ лечения 153 больных с РДС, находившихся на лечении в период 1998-2003 годов, среди которых 67 больных лечились традиционными методами медикаментозной терапии, а 86 больным, сопоставимым по тяжести РДС, проводилась детоксикация с помощью гемосорбции, плазмафереза, квантовой гемотерапии и непрямого электрохимического окисления крови.

Гемосорбция проводилась с пропусканием 1-2 объёмов циркулирующей крови через колонки СКН, СУГС, ФАС или ВНИИТУ-1. Мембранный плазмаферез проводился с помощью плазмофильтров ПФМ-800 или ПФМ-01-ТТ «Роса» на аппаратах «Гемос-ПФ» и АМП-ТТ «Гемофеникс» в режиме плазмообмена с удалением 1,2-2,5 л или 0,5-1,0 объёмов циркулирующей плазмы (ОЦП) и заменой свежзамороженной донорской плазмой. УФО крови осуществлялась с помощью аппарата «Изоolda» и лазерное экстракорпоральное облучение крови – аппаратом «ШАТЛ». Непрямое электрохимическое окисление крови – аппаратом ЭДО-4. При крайне тяжёлой степени РДС применялась экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) с помощью оксигенаторов «Север» или «МОСТ» с вено-венозной перфузией со скоростью 1,0–1,5 л/мин продолжительностью от 15 до 44 часов, на фоне которой проводилась гемосорбция через каждые 6-10 часов.

Все больные получали и традиционную медикаментозную терапию, а при развитии дыхательной недостаточности – искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ), в тяжёлых случаях с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ).

Выделялись 3 степени РДС – умеренная, тяжёлая и крайне тяжёлая, ориентируясь на уровень гипоксемии, среднемолекулярных олигопептидов («средних молекул») и на площадь и интенсивность затенений лёгких при рентгенологическом исследовании и на уровень (табл. 2).

Таблица 2.

Исходные клинико-лабораторные показатели при разной степени тяжести РДС

Степень РДС		Критерии тяжести			
		Уровень средних молекул	РаО ₂	Площадь затенения лёгких на рентгенограмме	Дыхание
I	Умеренная	350,0±22,5	68,2±1,8 (при FiO ₂ 0,4)	Нижние отделы (или очаговые)	Самостоятельное
II	Тяжёлая	444,2±45,3	60,3±0,8 (при FiO ₂ 0,7)	Нижние и средние отделы	ИВЛ
III	Крайне тяжёлая	680,1±52,6	44,7±0,9 (при FiO ₂ 1,0)	Тотальное «опеченение» лёгких	ИВЛ с ПДКВ

Распределение больных по степени выраженности РДС представлено в табл. 3.

Таблица 3.

Распределение больных по степени тяжести РДС и методам лечения

Степень РДС		Методы лечения		
		Контроль	Детоксикация	ВСЕГО
I	Умеренная	52	47	99
II	Тяжёлая	15	29	44
III	Крайне тяжёлая		10	10
ИТОГО		67	86	153

Среди больных с умеренной степенью РДС летальных исходов не было, однако продолжительность лечения при использовании методов детоксикации была значительно короче – $28,0 \pm 1,5$ против $40,3 \pm 3,3$ суток в контрольной группе ($p < 0,05$). Уровень летальности при тяжёлой и крайне тяжёлой степенях РДС представлен в табл. 4. Следует отметить, что подгруппа больных с крайне тяжёлой степенью РДС, леченных только традиционными методами, отдельно не выделялась, поскольку летальность в таких случаях составляла 100%.

Таблица 4.

Уровень летальности при разной тяжести РДС в зависимости от методов лечения

Степень РДС		Методы лечения		
		Только традиционное	Детоксикация (гемосорбция, плазмаферез)	Детоксикация + ЭКМО
I	Умеренная	0	0	
II	Тяжёлая	74%	31%	
III	Крайне тяжёлая			30%

Как видно из приведенных таблиц, даже при умеренно выраженной степени РДС использование детоксикации позволяло быстрее и надёжнее купировать острые поражения лёгких, однако при тяжёлых степенях это отражалось уже и на общем исходе заболевания. При этом надо отметить, что чем раньше применялись методы детоксикации, тем выраженнее была их эффективность. При этом, как правило, было достаточно лишь одного сеанса гемосорбции или плазмафереза с УФО или лазерным облучением и непрямым электрохимическим окислением крови, чтобы наступал перелом в течении заболевания и в дальнейшем уже сам организм и при меньшем уровне медикаментозной поддержки справлялся с наступившими осложнениями. При тяжёлой степени РДС часто требовалось повторение ещё двух-трёх сеансов детоксикации для достижения стабилизации и обратного развития поражений лёгки, но при запоздалом их

применении далеко не всех пациентов удавалось спасти.

При крайне тяжёлой степени РДС с практически тотальным поражением лёгких развивается тяжёлая паренхиматозная дыхательная недостаточность, не купируемая никакими способами искусственной вентиляции лёгких. В этих случаях ЭКМО обеспечивала более быструю нормализацию газообмена, а параллельно проводимая интенсивная детоксикация (до трёх сеансов в сутки) способствовала ликвидации токсического отёка лёгочной паренхимы с восстановлением степени «воздушности» лёгких при рентгенологическом исследовании уже через 7-15 часов, а к моменту окончания ЭКМО удавалось восстановить вполне удовлетворительный уровень газообменной функции лёгких. За рубежом ЭКМО получила гораздо большее распространение и её эффективность за последние годы возросла до 47-60% [Bartlett R.H. et al., 1996; Kolla S. et al., 1997], однако для достижения стабильного восстановления газообмена обычно требуется от нескольких дней до двух недель продолжительности такой процедуры. И при этом никаких методов детоксикации, как правило, не используется. В нашей же практике при параллельно проводимой гемосорбции было достаточно 20-44 часов ЭКМО [Воинов В.А. и др., 1995].

Эндотоксикоз, определяющий тяжесть течения РДС и масштаб поражения лёгочной паренхимы, достаточно многокомпонентный. Он состоит из бактериальных эндо- и экзотоксинов, медиаторов воспаления и тканевой деструкции, продуктов протеолиза и перекисного окисления липидов. Все эти токсичные вещества нарушают проницаемость клеточных мембран, в том числе и эндотелия сосудов, с выходом в интерстиций не только жидкости, но и белка. Такой токсический отёк и лежит в основе развития РДС, однако в такой же степени поражаются и другие органы и системы, приводя к полиорганной недостаточности [Воинов В.А., 2007].

Тем не менее, и одной только детоксикации, достижимой с помощью гемосорбции, также недостаточно для полноценного терапевтического эффекта, поскольку организм по-прежнему остаётся в состоянии иммунодепрессии, вследствие которой и создаётся в своё время возможность развития этого тяжёлого осложнения. Более стабильный результат даёт проведение плазмафереза с заменой удалённой плазмы больного с «некомпетентными» антителами, иммуноглобулинами, комплементом, опсонинами на нативную плазму, вышеперечисленные иммунные компоненты которой немедленно приступают к борьбе с возбудителями и иными патологическими продуктами.

При этом надо отметить, что такой подход нормализует не только гуморальный, но и клеточный иммунитет, поскольку без комплемента не происходит опсонизация рецепторов макрофагов, без чего невозможен захват и последующее уничтожение возбудителей. Это обеспечивает более надёжный результат, особенно при замене плазмы в объёме, приближающегося к ОЦП пациента. При этом, справедливости ради, следует подчеркнуть, что речь идёт фактически не столько о плазмаферезе, сколько о плазмообмене. Ведь в условиях гипопроteinемии нельзя удалить даже малый объём плазмы без немедленной замены её на донорскую в соотношении 1 : 1. Восстановлению уровня иммунной защиты способствует и квантовая гемотерапия, а не прямое электрохимическое окисление потенцирует детоксикацию. И в последние годы мы почти полностью перешли на такую тактику.

Примером такой ведущей роли эндотоксикоза и иммунодепрессии на возникновение и развитие угрожающего жизни РДС и эффективности детоксикации является следующее наше клиническое наблюдение.

Тотальное поражение лёгких с тяжёлой полиорганной недостаточностью развилось у больного Ш. 40 лет с саркоидозом, длительно применявшего гормональные препараты. Постепенно нарастающая иммуносупрессия и определила масштаб и быстроту прогрессирования респираторной инфекции. К началу эфферентной терапии больной находился в крайне тяжёлом состоянии. ИВЛ с ГДКВ не корригировала паренхиматозную

дыхательную недостаточность и гипоксическую кому. При рентгенологическом исследовании выявлялось интенсивное и практически тотальное затенение («опеченение») лёгких. Печёночно-почечная недостаточность проявлялась значительной задержкой жидкости в организме с нарастающим уровнем креатинина, билирубина и трансаминаз. Центральная гемодинамика поддерживалась симпатомиметиками, выявлялись частые групповые полиотонные желудочковые экстрасистолы.

Донорской плазмы не оказалось, поэтому на первом этапе эфферентной терапии с целью детоксикации проведена гемосорбция с лазерным облучением и непрямым электрохимическим окислением крови. Уже на следующий день состояние несколько стабилизировалось. Получено 500 мл мочи. При рентгенологическом исследовании появились признаки воздушности верхних отделов лёгких. Практически восстановился нормальный ритм с единичными экстрасистолами, отменены симпатомиметики.

На этом фоне проведен повторный сеанс эфферентной терапии – мембранный плазмаферез с обменом 1500 мл плазмы на свежзамороженную донорскую, также с лазерным облучением и непрямым электрохимическим окислением крови. На следующий день наблюдалось восстановление сознания и самостоятельного дыхания с последующим более быстрым восстановлением функционального состояния лёгких и других жизненно важных органов и полным выздоровлением.

Следует подчеркнуть, что этот пациент находился в одной из районных больниц Ленинградской области и проведение детоксикации на выезде оказалось возможным с помощью портативного отечественного аппарата АМП-ТТ «Гемофеникс», на котором можно провести как гемосорбцию, так и плазмаферез.

Массивный плазмообмен приводит к более быстрой нормализации гомеостаза. В отличие от гемосорбции, происходит не только более надёжное и полное удаление всех патологических продуктов, независимо от их электрохимической активности, но и более полноценное восстановление всех компонентов плазмы – белков с нормализацией онкотического давления и волемического баланса, гормонально-ферментативной активности с восстановлением механизмов ауторегуляции [Недашковский Э.В. и др. 1999]. Всё это позволяет полностью предотвратить драматический сценарий развития РДС и обеспечивает более быстрое и полноценное обратное его развитие, т. е. токсического отёка лёгких, и других органных нарушений, более полное восстановление их функций и в конечном итоге – выздоровление [Воинов В.А., 1995; Громов М.И., 1996]. Использование плазмафереза с фотомодификацией крови у больных с острой пневмонией позволило уменьшить время пребывания их на больничной койке с 24,1 до 19,9 дней, увеличить частоту полного выздоровления с 21,6 до 42,9% и предотвратить летальные исходы [Карманова И.В., Лужнова Т.М., 2002].

Точно такой же положительный эффект давало использование детоксикации (мембранного плазмафереза), при синдроме дыхательных расстройств или РДС у новорождённых, в том числе и у глубоко недоношенных с массой тела до 700г, у которых дефицит сурфактанта считается главным патогенетическим механизмом таких поражений лёгких. При этом без всяких дополнительных введений сурфактанта также за несколько часов на рентгенограммах наблюдалось восстановление воздушности лёгких [Воинов В.А. и др., 2005].

Таким образом, не вполне удовлетворительные результаты использования сурфактанта, с одной стороны, и достижение гораздо лучших результатов при применении методов детоксикации при ОПЛ, с другой стороны, позволяет предположить, что истинной причиной падения активности сурфактанта является его ингибция токсическими субстанциями, проникающими в альвеолу при токсическом нарушении проницаемости сосудов. При этом вводимый экзогенный сурфактант, также, как и естественный, подпадает под воздействие этих токсических субстанций и прекращает свою активность.

Использование детоксикации, способствующей ликвидации порозности сосудов, является патогенетически более оправданным методом лечения ОПЛ, поскольку после прекращения поступления в альвеолу токсических веществ уже в ближайшие часы восстанавливается воспроизводство естественного сурфактанта, что исключает необходимость в введении его экзогенных препаратов.

Это относится и к случаям РДС у недоношенных новорождённых, у которых действительно имеется дефицит сурфактанта, но чаще всего РДС развивается по «взрослому» типу – как токсический отёк лёгких в результате поступления в кровоток плода эндотоксинов матери при нарушениях течения беременности, которые и вызвали преждевременные роды. Поэтому таким новорождённым более оправданно применение детоксикации – специально разработанного метода шприцевого мембранного плазмафереза [Воинов В.А. и др., 1996], после которого отпадает необходимость и в дополнительных введениях экзогенного сурфактанта.

В качестве примера можно привести следующее клиническое наблюдение.

Ребёнок М. с массой тела 700 г родился при сроке беременности 22 недели на фоне тяжёлой преэклампсии в крайне тяжёлом состоянии. Индекс Апгар составил 4-6. На второй день после родов сохраняется тяжёлая гипоксия, не купируемая искусственной вентиляцией лёгких. На рентгенограммах выявлялось практически тотальное затенение лёгких по степени плотности равное тени сердца и печени. Анурия. На экране монитора видны лишь комплексы ЭКГ с прямой линией регистрации микроциркуляции с датчика на пальце. Начат шприцевой мембранный плазмаферез. После замены 50% ОЦП на экране монитора уже стали видны осцилляции с пальцевого оксиметра – начала восстанавливаться гемодинамика и микроциркуляция. По окончании плазмообмена (1,5 ОЦП) появился диурез. На следующий день состояние стабилизировалось, на рентгенограммах около половины лёгочных полей уже были воздушными. В дальнейшем наблюдалось достаточно быстрая динамика восстановления функций лёгких, почек, печени с выздоровлением ребёнка.

Как уже отмечалось выше, респираторный дистресс-синдром никогда не бывает изолированным. Он часто сопровождается поражением в той или иной степени и других жизненно важных органов и, в первую очередь, почек [Bolton W.K., 2010]. Острая почечная недостаточность (ОПН) наблюдается у трети больных с острой пневмонией [Murugan R. et al., 2009]. Уже давно замечено, что даже сама по себе искусственная вентиляция лёгких, особенно с положительным давлением в конце выдоха (PEEP) способствует снижению почечного кровотока на 32%, гломерулярной фильтрации на 19% и диуреза на 34% [Annat G. et al., 1983; Ko G.J. et al., 2009; Kouner J.L., Murray P.T., 2010].

Нередко ОПН развивается на фоне сепсиса или сепсис присоединяется при уже развившемся поражении почек [Schrier R.W., Wang W., 2004; Bouglı́ A., Duranteau J., 2011; Mehta R.L. et al., 2011]. Факторами риска являются тяжёлые ожоги, панкреатит и перитонит, травматический шок и синдром длительного сдавления, эклампсия [Кирковский В.В., 1997; Mosier M.J. et al., 2010; Серов В.Н. и др., 2011]. Летальность при этом достигает 70-80% [Ko G.L. et al., 2009; Chou Y.H. et al., 2011].

Тем не менее, как и при РДС, при множестве этиологических факторов в основе патогенеза ОПН лежит токсическое поражение почечной паренхимы. Нарушения проницаемости эндотелия сосудов ведут к периваскулярному отёку со снижением почечного кровотока, клубочковой фильтрации, канальцевому некрозу, олиго- анурии [Bouglı́ A., Duranteau J., 2011]. Согласно консенсусу, достигнутому на конференции рабочей группы по проблемам ОПН (ADQI), критериями для отнесения больных к группе риска является снижение диуреза менее 0,5 мл/кг за 6 часов, к группе «поражения почек» – менее 0,5 мл/кг за 12 часов, к группе «недостаточности почек» – менее 0,3 мл/кг в течение 24 часов или анурия в течение 12 часов [Bellomo R. et al., 2004]. При этом риск смертельного

исхода в группе «риска» – 13%, в группе «поражение» – 40% и «недостаточность» – 80% [Stainvall I. et al., 2008].

Такие неблагоприятные прогнозы при ОПН, естественно, требуют интенсивной терапии. Однако, как и при РДС, когда дыхательную недостаточность пытаются лечить с помощью различных методов искусственной вентиляции лёгких, так и при ОПН расстройства выделительной функции почек стремятся скорректировать с помощью мер по удалению накапливающейся жидкости с помощью гемодиализа или различных методов гемофильтрации [Lins R.L. et al., 2009; Lo L.J. et al, 2009; Abe M. et al., 2010 Chawla L.S., 2011].

И в обоих случаях такой подход объяснялся стремлением ликвидировать лишь видимые расстройства – дыхания при РДС и диуреза при ОПН. То есть это являлось фактически симптоматической терапией, не затрагивающей сути патологии – эндотоксикоза, лежащего в основе этих органных расстройств. И действительно – летальность у таких больных оставалась достаточно высокой – до 50-70%, не взирая на выбор методов «почечно-заместительной терапии» - диализа, прерывистой или постоянной вено-венозной гемофильтрации [House A.A., Ronco C., 2008; Russel J.A., 2008; Palevsky P.M. et al., 2009; Захаров М.В., 2010]. Но и у выживших больных в отдалённом периоде нередко наблюдались признаки хронической почечной недостаточности [Lo L.J. et al., 2009; Hsu C.Y. et al., 2009; Chawla L.S., 2011]. При этом, несмотря на предпринятые методы почечной заместительной терапии (постоянной или прерывистой гемофильтрации), уже после выписки из лечебных учреждений летальность в течение первого года составляла 23%, а в течение второго года ещё 7,6%, что в конечном итоге составляло 65,7% [Van Berendoncks A.M. et al., 2010]. Используя лишь гемофильтрацию невозможно удалить крупномолекулярные не менее токсичные продукты, в том числе и фибриноген, что заставляет, даже на фоне гемофильтрации, всё таки прибегать к помощи плазмафереза [Гыльц Т. et al., 2011]. Это подтверждает наше убеждение, что чисто симптоматическая терапия (удаление избыточной жидкости) не снимает проблему эндотоксикоза – главного фактора танатогенеза.

В частности, при высоком уровне удаления таких цитокинов, как TNF- α и IL-1 β , другие цитокины – IL-6 и IL-8, прогностически более неблагоприятные, задерживались в организме [Громова Е.Г. и др., 2002]. А.М.Караськов и соавт. (2002) также отмечали, что с помощью гемодиализа можно снизить уровни TNF- α , IFN- γ и IL-4 с коррекцией течения критических состояний, однако такая процедура не оказывала влияния на течение инфекционного процесса. Последний поддавался коррекции только с помощью плазмафереза, способствовавшего восстановлению сниженной продукции INF- γ и улучшению показателей клеточного и гуморального иммунитета. Используется и комбинация плазмафереза с постоянной гемофильтрацией [Schmidt J. et al., 2000].

Для более полного восстановления иммунных механизмов целесообразно также сочетание как гемосорбции, так и обменного плазмафереза с методами квантовой терапии. С успехом используются и окислительные методы, главным образом – не прямое электрохимическое окисление, т. е. добавление к инфузионным растворам 200-400 мл 0,06% раствора натрия гипохлорита.

Более подробно описанный пример, раскрывающий патогенез РДС и обоснование применения методов эфферентной терапии при развитии этого осложнения, отражает и ряд других клинических ситуаций, возникающих при тяжёлых ожогах и травмах, острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости и т.п. Во всех этих случаях эфферентная терапия, тем не менее, не сможет обеспечить стабильного эффекта без ликвидации источника интоксикации, как правило, хирургическими методами. Но иногда без предварительной детоксикации невозможно обеспечить и условий безопасности оперативного лечения, а после операции эфферентная терапия способствует более быстрой нормализации гомеостаза, более полному и стойкому выздоровлению [Чанчиев З.М., 2012].

Нередко можно слышать такие опасения, что при плазмаферезе удаляются и такие важные антитела, которые выработаны после прививок или вакцинации (оспа, корь, туберкулёз и т.п.). В специальном исследовании, проведенном U.Schntntmarck и соавт. (2011), действительно выявлено некоторое снижение уровня противокоревых антител, однако в среднем через 64 дня после курса плазмафереза произошло их полное восстановление до исходного уровня.

Нам представляется более обоснованным проведение активной детоксикационной терапии – гемосорбции или плазмафереза. И действительно, практически всегда после снятия «токсического пресса» с почек происходило восстановление их выделительной функции. Уже на следующий день диурез составлял не менее 500-700 мл. Параллельно улучшалось функциональное состояние и других жизненно-важных органов – лёгких, печени, сердца, головного мозга [Воинов В.А. и др., 1995; 2012]. Особенно показательным было лечение больной с РДС и полной анурией на фоне эклампсии, продолжавшейся на протяжении месяца после родов. После сеанса гемосорбции на следующий день диурез составлял уже 500 мл, а после повторного сеанса восстановился полностью с последующим быстрым выздоровлением больной. Кроме почек в той или иной степени происходит поражение и других жизненно важных органов. При присоединении острой печёночной недостаточности происходит нарастание уровня те столько билирубина, сколько трансаминаз – АЛТ и АСТ. И снятие «токсического пресса» с гепатоцитов достаточно быстро нормализует и функции печени. При крайней степени гипоксии происходит поражение и структур головного мозга, вплоть до глубокой гипоксической комы. Нарастают расстройства как центрального, так и периферического кровообращения.

Кроме того, токсичные продукты, циркулирующие в крови, повреждают не только стенки сосудов, но и клетки самой крови. В первую очередь происходит возбуждение агрегационной способности тромбоцитов с формированием тромбоцитарных микроагрегатов, что является первым этапом развития ДВС-синдрома со всеми вытекающими последствиями. Возрастает риск кровотечений и не только из лёгких в виде кровохарканья, но, что ещё более опасно, профузных кровотечений из эрозий и острых язв желудка. Их возникновение также можно связать с эндотоксикозом и расстройствами микроциркуляции на уровне слизистой оболочки желудка. В местах, где происходит ишемизация тканей возникают очаги их деструкции с появлением эрозий и острых язв, из которых в любой момент может возникнуть кровотечение.

При крайне тяжёлом течении РДС с присоединением полиорганной недостаточности наступают расстройства и гемодинамики, что затрудняет проведение любых процедур экстракорпоральной детоксикации. Однако имеющиеся отечественные аппараты «Гемофеникс», дающие возможность проведения как плазмафереза с плазмофильтрами «Роса», так и гемосорбции с любыми доступными гемосорбентами, даже при нестабильной гемодинамике, поддерживаемой на относительно удовлетворительном уровне только с помощью симпатомиметиков. Это стало возможным, учитывая малый объём заполнения экстракорпорального контура этого аппарата, не превышающего 65-70 мл, что даёт возможность проводить лечение и у детей вплоть до грудного возраста.

Поэтому лечение таких больных с РДС в крайне тяжёлом состоянии представляет собой достаточно трудную задачу. В последнее время у нас была разработана тактика лечения с учётом всех сторон патогенеза РДС и присоединившейся полиорганной недостаточности.

Учитывая большую долю вероятности циркуляции в крови целого ряда возбудителей, на первом этапе целесообразно прибегнуть к массивной гемосорбции, которая помимо существенной детоксикации при пропуске 1-2 ОЦК через сорбционную колонку, обеспечивает и деконтаминацию – задержку на сорбенте возбудителей, как живых, так и погибших, что приводит к стабилизации состояния больных. Улучшаются функции не только лёгких, но всех других жизненно важных органов.

На втором этапе, уже на следующий день, можно приступить и к плазмаферезу с

удалением не менее 60-80% ОЦП и замещением равным объёмом свежзамороженной донорской плазмы. При этом, помимо детоксикации происходит и коррекция («протезирование») системы иммунной защиты с восстановлением не только гуморального, но и клеточного иммунитета. Очень часто этих сеансов гемосорбции и плазмафереза бывает достаточно, чтобы организм сам восстановил свои системы ауторегуляции и вышел из критического состояния.

Следует только учитывать, что высокий риск кровотечений требует и особой тактики использования антикоагулянтов. В первую очередь полностью исключается гепарин и предотвращение тромбирования крови в экстракорпоральном контуре обеспечивается растворами натрия цитрата. Наилучший из них – отечественный раствор «ЦФГ» (цитрат-фосфат-глюкоза), который эффективнее импортного раствора ACD-A. В первом активное действующее начало – натрия цитрат – имеет концентрацию 3,2%, а в ACD-A лишь 2,2% при аналогичных других составляющих компонентов.

Примером крайне тяжёлого течения РДС является следующее наблюдение.

Девочка Д., 2,5 лет с массой тела 15 кг страдала острым лимфоидным лейкозом. После высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией стволовых клеток развился тяжёлый РДС на фоне септического состояния, обусловленного практически полным отсутствием в циркуляции лейкоцитов. РДС сопровождался острой почечной недостаточностью на фоне нестабильной гемодинамики и гипоксической комы. После гемосорбции состояние несколько стабилизировалось, снизилась температура тела, активизировался диурез. Плазмообмен с заменой 1,2 ОЦК протекал без существенных расстройств гемодинамики. Однако сохранение глубокой лейкопении вновь активизировало септико-воспалительные процессы и через 2 недели вновь пришлось повторить такой же курс экстракорпоральной гемокоррекции – гемосорбцию и плазмаферез, после чего состояние девочки окончательно стабилизировалось, восстановилось сознание, адекватный газообмен и функции остальных органов.



Этот случай показывает возможности успешного проведения экстракорпоральной детоксикации и иммунокоррекции при крайне тяжёлом течении РДС не только у взрослых пациентов, но и детей, среди которых были и 3-6-и месячные младенцы.

Тем не менее, не следует дожидаться таких крайне тяжёлых состояний и проводить адекватное лечение на ранних стадиях РДС, когда уже вырисовывается отрицательная динамика его развития. При этом надо учитывать достаточно быстрое в некоторых случаях нарастание тяжести РДС, когда буквально за несколько часов можно «потерять» таких пациентов.



Та же девочка через неделю после последнего сеанса плазмообмена.

Литература

- Авдеев С.Н. Острый респираторный дистресс-синдром // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 330-338.
- Власенко А.В., Остапенко Д.А., Мороз В.В. и др. Эффективность сурфактанта-BL при лечении острого респираторного дистресс-синдрома // Тезисы докл. X съезда федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2006. – С. 80-81.
- Воинов В.А. Постперфузионный лёгочный синдром: Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. - СПб., 1985. - 31 с.
- Воинов В.А., Эстрин В.В., Орлов В.И., Зеликсон Б.М. и др. Экстракорпоральная мембранная оксигенация и гемосорбция в комплексной терапии шокового лёгкого // Анест. и реаниматол. - 1985. - № 4. - С. 37-39.
- Воинов В.А. Методы детоксикации и экстракорпоральной оксигенации крови / В кн.: Болезни органов дыхания / Под ред. Н.В.Путова. – М., 1989. - С. 499-507.
- Воинов В.А., Вишнякова Л.А., Костянец Е.Ю., Орлов С.В., Семкичёв В.А. и др. Вопросы патогенеза и лечения респираторного дистресс-синдрома при вирусно-бактериальной пневмонии // Иммунология и патогенез гриппа и гриппоподобных заболеваний. - Л. - 1991. - С. 82-87.
- Воинов В.А. Респираторный дистресс синдром // Клиника и лечение болезней органов дыхания: Сб. лекций ВНИИ пульмонологии. - СПб, 1992. - С. 122-137.
- Воинов В.А., Орлов С.А., Семкичёв В.А. и др. Экстракорпоральная мембранная оксигенация и гемосорбция в лечении тяжёлых форм респираторного дистресс-синдрома // Эфферентная терапия. - 1995. - Т.1, № 1. - С. 36-39.
- Воинов В.А., Цибульский Э.К., Поляков С.З. и др. Методы эфферентной терапии и детоксикации у новорожденных и детей раннего возраста (Методические рекомендации МЗ России) // СПб., 1996. - 18 с.
- Воинов В.А., Дерябина Н.В., Поляков С.З., Вьюгов М.А. Мембранный плазмаферез в акушерстве и неонатологии // Сб. Критические состояния в акушерстве и неонатологии. – Петрозаводск, 2005. – С. 60-64.
- Воинов В.А., Орлов С.В., Карчевский К.С. Острый респираторный дистресс синдром // Биль, знелюбовання І интенсивна терапія. – 2007, № 1(д). – С. 13-16.
- Воинов В.А. Плазмаферез в лечении острого панкреатита // Эфферентная и физикохимическая медицина. – 2012, № 2. – С. 14-16.
- Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Савостьянова О.А., Кижаяева Е.С. Средние молекулы и уровень эндогенной интоксикации у реанимационных больных // Анестез. и реаниматол. - 1985. - № 1. - С. 36-38.
- Громов М.И. Возможности плазмафереза на мембранах в практике оказания экстренной медицинской помощи // Вестн. хир. - 1996. - № 2. - С. 82-85.
- Громова Е.Г., Тугуз А.Р., Киселевский М.В. и др. Элиминация IL-1 β , TNF, IL-6, IL-8 в процессе вено-венозной гемофильтрации в раннем послеоперационном периоде у онкологических больных // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 95.
- Захаров М.В. Цитокиновый профиль при проведении продлённой гемофильтрации в лечении острого почечного повреждения у хирургических больных с синдромом полиорганной недостаточности / Автореф.... канд. мед. наук, Санкт-Петербург, 2010. – 20 с.
- Ерюхин И.А., Шашков Б.В. Эндотоксикоз в хирургической клинике. - СПб.: Logos, 1995. - 304 с.
- Караськов А.М., Мухоедова Т.В., Ломоворотов В.Н., Сенников С.В. Кинетика цитокинового профиля при лечении полиорганной недостаточности непрерывной гемофильтрацией и плазмаферезом // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 97.

- Карманова И.В., Лужнова Т.М. Влияние экстракорпоральной гемокоррекции на ближайшие исходы пневмонии // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. – С. 185.
- Кирковский В.В. Детоксикационная терапия при перитоните. - Минск.: Полифакт-Альфа, 1997. - 190 с.
- Колесниченко А.П., Грицан А.И. Основы респираторной поддержки в анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. – Красноярск.: КрасГМА, 2000. – 216 с.
- Костянец Е.Ю. Роль токсемии в генезе респираторного дистресс синдрома при острой пневмонии в эксперименте: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - СПб., 1992. – 20 с.
- Леванович В.В., Семкичёв В.А., Воинов В.А. и др. Природа повреждений лёгких при эндогенной интоксикации // Вестн. хир. - 1989. - № 11. - С. 103-105.
- Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение второе) // Эфферентная терапия. - 1995. - Т. 1, № 2. - С. 61-64.
- Назаров И.П., Винник Ю.С. Интенсивная терапия критических состояний – Омск, 2002. – 287 с.
- Недашковский Э.В., Утробин Ю.К., Ку克林 В.Н., Busund R. Анализ эффективности применения плазмафереза в комплексном лечении септических больных // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 104.
- Серов В.Н., Ветров В.В., Воинов В.А. Презеклампися. – СПб, ООО «Фирма «Алина». – 2011. – 300 с.
- Чанчиев З.М., Пастухова Н.К., Романчишен А.Ф. Роль эфферентной терапии в неотложной абдоминальной хирургии / Тез. докл. XX конф. моск. общества гемафереза. – г. Дубна. – 2012. – С. 147-149.
- Шаламов В.Ю., Веселова Н.Б., Миленин О.Б. и др. Эффективность применения отечественного сурфактанта из амниотической жидкости человека «Сурфактант HL» в комплексе интенсивной терапии новорождённых с респираторным дистресс синдромом // Росс. вестн. перинатол. и педиатрии. – 1999. – Т. 44. № 4. – С. 29-34.
- Шестенко О.П., Никонов С.Д., Мертвецов Н.П. Прокальцитонин. Диагностический и прогностический параметр инфекции и воспаления. – Новосибирск: Наука, 2005. – 93 с.
- Яковлев В.Н., Алексеев В.Г., Мороз В.В. и др. Острый респираторный дистресс синдром: определение, современные подходы к диагностике и лечению // Вестник МЕДСИ. – 2011, № 13. – С. 7-16.
- Abe M., Okada K., Suzuki M et al. Comparison of sustained hemodiafiltration with continuous venovenous hemodiafiltration for the treatment of critically ill patients with acute kidney injury // Artif. Organs. – 2010. – Vol. 34, № 4. – P. 331-338.
- Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Clermont G. et al. ARDS: where do all the dollars go? // Chest. – 1996. – Vol. 110, № 4. – Suppl. – P. 58S.
- Murugan R., Karajala-Subramanyam V., Lee M. et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival // Kidney Int. – 2009. – Vol. 77, № 6. – P. 527-535.
- Anzueto A., Baughman R.P., Guntupalli K.K. et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome // N. England J Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 1417-1421.
- Arief A.I. Fatal postoperative pulmonary edema. Pathogenesis and literature review // Chest. – 1999. – Vol. 115, № 5. – P. 1371-1377.
- Badet M., Bayle F., Richard J.C., Guirin C. Comparison of optimal positive end-expiratory pressure and recruitment maneuvers during lung-protective mechanical ventilation in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome // Respir. Care. – 2009. – Vol. 54, № 7. – P. 847-854.
- Bartlett R.H., Schreiner R.J., Lewis D.A. et al. Extracorporeal life support (ECLS) for ARDS // Chest. – 1996. – Vol. 110, № 4. – Suppl. – P. 59S.

Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // *Crit. Care.* – 2004. – Vol. 8, № 4. – P. R204-212.

Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., Carlet J. et al. The American-European consensus conference on ARDS: definition, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 149, № 9. – P. 818-824.

Bhadade R.R., de Sousa R.A., Harde M.J., Khot A. Clinical characteristics and outcomes of patients with acute lung injury and ARDS // *J. Postgrad. Med.* – 2011. – Vol. 57, № 4. – P. 286-290.

Bouglı A., Duraneau J. Pathophysiology of sepsis-induced acute kidney injury: the role of global renal blood flow and renal vascular resistance // *Contrib. Nephrol.* – 2011. – Vol. 174. – P. 89-97.

Bouten M.J., Froon A.H., Gaillard C.A. et al. The systemic inflammatory response in the development of ventilator-associated pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 156, № 4 Pt 1. – P. 1105-1113.

Bream-Rouwenhorst H.R., Beltz E.A., Ross M.B., Moores K.G. Recent developments in the management of acute respiratory distress syndrome in adults // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2008. – Vol. 65, № 1. – P. 29-36.

Briel M., Meade M., Mercat A. et al. Higher vs lower positive and-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis // *JAMA.* – 2010. – Vol. 303, № 9. – P. 865-873.

Chawla L.S. Acute kidney injury leading to chronic kidney disease and long-term outcomes of acute kidney injury: the best opportunity to mitigate acute kidney injury? // *Contrib. Nephrol.* – 2011. – Vol. 174. – P. 182-190.

Chou Y.-H., Huang T.-M., Wu V.-C. et al. Impact of timing of renal replacement therapy initiation on outcome of septic acute kidney injury // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. R134.

Clements J.A. Surface tension of lung extracts // *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.).* – 1957. Vol. 95, № 1. – P. 170-172.

Cox P.N., Frndova H., Tan P.S.K. et al. Concealed air leak associated with large tidal volumes in partial liquid ventilation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 156, № 3. – P. 992-997.

Davidson K.G., Bersten A.D., Barr H.A. et al. Endotoxin induced failure and increases surfactant turnover and respiration independent of alveolocapillary injury in rats // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165, № 11. – P. 1516-1525.

Davidson W.J., Dorscheid D., Spragg R. et al. Exogenous pulmonary surfactant for treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome: results of a meta-analysis // *Crit. Care.* – 2006. – Vol. 10, № 2. – P. R41.

Davies M.W., Fraser J.F. Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults lung injury and acute respiratory distress syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2004. – 3 4. – CD003707.

Delclaux C., Roupie E., Blot F. et al. Lower respiratory tract colonization and infection during severe adult respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 156, № 4 Pt 1. – P. 1092-1098.

Demling R.H., Staub N.C., Edmunds L.H., Jr. Effect of end-expiratory airway pressure on accumulation of extravascular lung water // *J. Appl. Physiol.* – 1975. – Vol. 38, № 5. – P. 907-912.

Elder A.S., Saccone G.T., Dixon D.L. Lung injury in acute pancreatitis: mechanism underlying augmented secondary injury // *Pancreatol.* – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 49-56.

Falke K.J. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 156, № 3. – P. 1016-1017.

Fortenberry J.D., Paden M.L. Extracorporeal therapies in the treatment of sepsis:

experience and promise // *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 17, № 2. – P. 72-79.

Flyup T., Cosmin A., Juncos L.A. Recurring extracorporeal circuit clotting continuous renal replacement therapy resolved after single-session therapeutic plasma exchange // *J. Clin. Apher.* – 2011. – Vol. 26, № 4. – P. 214-215.

Gotloib L. Hemofiltration in multiorgan failure syndrome secondary to sepsis: a critical analysis of heterogeneity // *Nephron.* – 1996. – Vol. 73, № 2. – P. 125-130.

House A.A., Ronco C. Extracorporeal blood purification in sepsis and sepsis-related acute kidney injury // *Blood Purif.* – 2008. – Vol. 26, № 5. – P. 30-35.

Hsu C.Y., Chertov G.M., McCulloch C.E. et al. Nonrecovery of kidney function and death after acute on chronic renal failure // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4, № 5. – P. 891-898.

Iwai Y., Parodo J., Kajikwa O. et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289, № 16. – P. 2104-2112.

Kesecioglu J., Beale R., Stewart T.E. et al. Exogenous natural surfactant for treatment of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180, № 10. – P. 989-994.

Ko G.J., Rabb H., Hassoun H.T. Kidney-lung crosstalk in the critically ill patient // *Blood Purif.* – 2009. – Vol. 28, № 2. – P. 75-83.

Kolla S., Awad S.S., Rich P.B. et al. Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure // *Thorax.* – 1997. – Vol. 226, № 4. – P. 544-564.

Koyner J.L., Murray P.T. Mechanical ventilation and the kidney // *Blood Purif.* – 2010. – Vol. 29, № 1. – P. 52-68.

Lins R.L., Elseviers M.M., Van der Niepen P. et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24, № 2. – P. 512-518.

Lo L.J., Go A.S., Chertov G.M. et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76, № 8. – p. 893-899.

Maclaren G., Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation and sepsis // *Crit. Care Resusc.* – 2007. – Vol. 9, № 1. – P. 76-80.

Matthay M.A., Zemans R.L. The acute respiratory distress syndrome: Pathogenesis and treatment // *Annu. Rev. Pathol.* – 2011. – № 6. – P. 147-163.

Mehta R.L., Bouchard J., Soroko S.B. et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: program to improve care in acute renal disease // *Intensive Care Med.* – 2011. – p-Vol. 37, № 2. – P. 241-248.

Morris A., Wallace C., Menlove R. et al. A randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for ARDS // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 149, № 2. – P. 295-305.

Mosier M.J., Pham T.N., Klein M.B. et al. Early acute kidney injury predicts progressive renal dysfunction and higher mortality in severely burned adults // *J. Burn. Care Res.* – 2010. – Vol. 31, № 1. – P. 83-92.

Murugan R., Karajala-Subramanyam V., Lee M. et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 77, № 6. – P. 527-535.

Palevsky P.M., O'Connor T.Z., Chertow G.M. et al. Intensity of renal replacement therapy in acute kidney injury: perspective from within the Acute Renal Failure Trial Network Study // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13, № 4. – P. 310-314.

Peek G.J., Moore H.M., Moore N. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure // *Chest.* – 1997. – Vol. 112, № 3. – P. 759-764.

Perez-Gil J., Weaver T.E. Pulmonary surfactant pathophysiology: current models and open question. *Physiology (Bethesda)* 2010; 25 (3): 132-141.

Pollard V., Prough D.S., Deyo D.J. et al. Cerebral blood flow during experimental

endotoxemia in volunteers // Crit. Care Med. - 1997. - Vol. 25, № 10. - P. - 1700-1706.

Ranieri V.M., Suter P.M., Tortorella C. et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome // JAMF. - 1999. - Vol. 281, № 1. - P. 54-61.

Roberts T.E. Economic evaluation and randomised controlled trial of extracorporeal membrane oxygenation: UK collaborative trial // B.M.J. - 1998. - Vol. 317, № 7163. - P. 911-914.

Russel J.A. The current management of septic shock // Minerve Med. - 2008. - Vol. 99, № 5. - P. 431-458.

Schmidt J., Mann S., Mohr V.D. et al. Plasmapheresis combined with continuous venovenous hemofiltration on surgical patients with sepsis // Int. Care Med. - 2000. - V. 26, P. 532-537.

Schünemann U., Kauke T., Jäger G. et al. Effect of apheresis for ABO and HLA desensitization on anti-measles antibody titres in renal transplantation // J. Transplant. - 2011; 2011: 869065.

Schrier R.W., Wang W. Acute renal failure and sepsis // N. Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 351, № 2. - P. 159-169.

Schütte H., Rosseau S., Czymek R. et al. Synergism between endotoxin priming and exotoxin challenge in provoking severe vascular leakage in rabbit lungs // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1997. - Vol. 156, № 3 Pt 1. - P. - 819-824.

Shoemaker W.C., Wo C.C.J. Circulatory effects of whole blood, packed red cells, albumin, starch, and crystalloids in resuscitation of shock and acute critical illness // Vox Sanguinis. - 1998. - Vol. 74, Suppl. 2. - P. 69-74.

Smith K.M., Bing D.R., Meyers P.A. et al. Partial liquid ventilation: a comparison using conventional and high-frequency techniques in an animal model of acute respiratory failure // Crit. Care Med. - 1997. - Vol 25, № 7. - P. 1179-1186.

Spragg R.G., Lewis J.F., Walrath H.D. et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome // N. Engl. J. med. - 2004. - Vol. 351, № 9. - P. 884-892.

Steinval I., Bak Z., Sjöberg F. Acute kidney injury is common, parallels organ dysfunction or failure, and carries appreciable mortality in patients with major burns: a prospective exploratory cohort study // Crit. Care. - 2008. - Vol. 12, № 5. - P. 124-127

Van Berendoncks A.M., Elseviers M.M., Lins R.L. et al. Outcome of acute kidney injury with different treatment options: long-term follow-up // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. - 2010. - Vol. 5, № 10. - P. 1755-1762.

Vasilyev S., Schaap R.N., Mortensen J.D. Hospital survival rates of patients with acute respiratory failure in modern respiratory intensive care units. An international, multicenter, prospective survey // Chest. - 1995. - Vol. 107, № 4. - P. 1083-1088.

Yoxall C.W., Subhedar N.V., Shaw N.J. Liquid ventilation in the preterm neonate // Thorax. - 1997. - Vol. 52, Suppl. 3. - P. - S3- S8.

Zabrocki L.A., Brogan T.V., Statler K.D. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: Survival and predictors of mortality // Crit. Care Med. - 2011. - Vol. 39, № 2. - P. 364-370.

Zasadzinski J.A., Stenger P.C., Shien I., Dhar P. Overcoming rapid inactivation of lung surfactant: analogies between competitive adsorption and colloid stability // Biochim. Biophys. Acta. - 2010. - Vol. 1798, № 4. - P. 801-828.

Zhang H., Peterson J.W., Niesel D.W., Klimpel G.R. Bacterial lipoprotein and lipopolysaccharide act synergistically to induce lethal shock and proinflammatory cytokine production // J. Immunol. - 1997. - Vol. 159, № 10. - P. - 4868-4878.

ИНФОРМАЦИЯ

ЗАО Холдинговая компания «ТРЕКПОР ТЕХНОЛОДЖИ»

Разработчик и производитель мембранных плазмодифильтров **«РОСА»**
и аппарата для мембранного плазмафереза **«ГЕМОФЕНИКС»**

125424 Москва, Волоколамское шоссе, 73.
тел. [495] 649-31-69. <http://www.trackpore.ru>
e-mail: trackpore@trackpore.ru

Клиника пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П.Павлова.

Отделение эфферентной терапии

Медицинский соисполнитель по разработке мембранных
плазмодифильтров. Проводит консультации и обучение методам
мембранного плазмафереза и других видов эфферентной терапии,
оказывает методическую помощь по их внедрению.

Осуществляет лечебно-профилактические процедуры эфферентной
терапии и детоксикации на базе отделения и на выезде в других
лечебных учреждениях.

В отделении эфферентной терапии клиники пульмонологии факультета
последипломного образования СПбГМУ имени акад. И.П.Павлова
проводится курс тематического усовершенствования «Эфферентная
терапия в реаниматологии и клинике внутренних болезней» (144 часа)
с выдачей соответствующего свидетельства и сертификационный цикл
для медсестёр «Сестринское дело в эфферентной терапии».

198022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена 12.
Тел. [812] 499-68-07; 8-911-912-65-02.
E-mail: voinof@mail.ru

Руководитель отделения –
профессор Воинов Валерий Александрович.